

일본 공개특허공보 특개평04-217650호(1992.08.07.) 1부.

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-217650

(43) 公開日 平成4年(1992)8月7日

(51) Int.Cl.⁵

C 0 7 C 229/22
227/02

識別記号

府内整理番号
6742-4H

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数1(全6頁)

(21) 出願番号	特願平3-22372	(71) 出願人	000004569 日本たばこ産業株式会社 東京都品川区東品川4丁目12番62号
(22) 出願日	平成3年(1991)2月15日	(72) 発明者	恵畑 隆 神奈川県横浜市緑区梅が丘6番地2 日本 たばこ産業株式会社生命科学研究所内
(31) 優先権主張番号	特願平2-288481	(72) 発明者	川上 浩 神奈川県横浜市緑区梅が丘6番地2 日本 たばこ産業株式会社生命科学研究所内
(32) 優先日	平2(1990)10月29日	(72) 発明者	松本 克也 神奈川県横浜市緑区梅が丘6番地2 日本 たばこ産業株式会社生命科学研究所内
(33) 優先権主張国	日本 (JP)	(74) 代理人	弁理士 鈴江 武彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 δ-アミノレブリン酸の酸付加塩の製造方法

(57) 【要約】

【目的】 本発明は、入手しやすくかつ安価な原料から収率良くδ-アミノレブリン酸の酸付加塩の工業的な生産を可能にする。

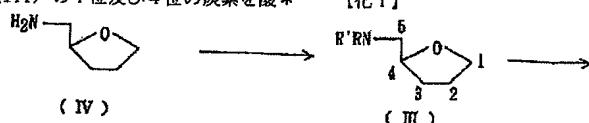
【構成】 テトラヒドロフルフリルアミン(VI)を無水フタル酸と反応させて、化合物(VI)のアミノ基を保護するフタル基を導入してN-テトラヒドロフルフリルフタリイミド(III)を得る。次に、化合物(III)の1位及び4位の炭素を酸化して5-フタルイミドレブリン酸(I)I)および5-フタルイミドペンタン-4-オリド(V)を得る。ここで、化合物(V)は、さらに酸化反応に供することにより化合物(II)とする。合わせた化合物(II)の保護基を酸で脱保護することにより、δ-アミノレブリン酸の酸付加塩を得る。δ-アミノレブリン酸の酸付加塩は、アルカリで中和することにより容易にδ-アミノレブリン酸に変換される。

(2)

特開平4-217650

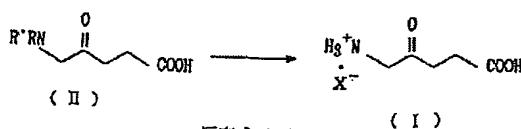
【特許請求の範囲】

【請求項1】 化1に示す反応式(1)で示されるように、一般式(IV)で示されるテトラヒドロフルフリルアミン(IV)のアミノ基に該アミノ基を保護する保護基を導入して一般式(III)で示される化合物(III)を得る工程と、得られた化合物(III)の1位及び4位の巻基を離



*化することにより一般式 (II) で示される化合物 (II) を得る工程と、得られた化合物 (II) の保護基を酸で脱保護する工程とを具备することを特徴とする一般式 (I) で示される δ -アミノレブリン酸の酸付加塩の製造方法。

〔化1〕



(式中、R, R' は、一般的なアミノ基の保護基または水素原子であり、少なくとも一方は一般的なアミノ基の保護基である。また、R, R' の両方が前記保護基である場合に、R, R' は互いに結合して環状になっていてもよい。また、式中 X は一価の有機酸根または無機酸根である。)

【発明の詳細な説明】

100011

【産業上の利用分野】本発明は、 δ -アミノレブリン酸の酸付加塩の製造方法に関する。 δ -アミノレブリン酸の酸付加塩は、中和により δ -アミノレブリン酸へ容易に変換される。 δ -アミノレブリン酸は化学的に不安定であり、通常、酸付加塩の形で保存・流通に供される。

[0002]

〔従来の技術〕 δ -アミノレブリン酸は、ビタミンB₁₂、ヘム及び葉綠素の先駆物質として知られている。また、 δ -アミノレブリン酸は、米国イリノイ大学のリバツルにより選択的除草作用のあることも報告されている。(Enzyme Microb. Technol., Vol. 6, P390(1984))かかる δ -アミノレブリン酸の合成中間体である δ -アミノレブリン酸の酸付加塩の製造方法としては、従来よりいくつかの方法が知られている。例えば、ビシャラは δ -クロロレブリン酸エステルまたは δ -レブリン酸エステルを δ -フタルイミド誘導体にかえて δ -アミノレブリン酸の酸付加塩に誘導する方法を報告している(Bu II. Soc. Chim. Fr., 1750(1956))。

【0003】また、ビーレンらは、 δ -プロモレブリン酸から得られる4, 5-ジオキシバレン酸を用いて、非酵素的トランスアミノ化反応を行うことにより δ -アミノレブリン酸の酸付加塩を合成する方法を報告している(Phytochemistry, Vol. 18, 441(1979))。

【0004】さらに、ブファルツらは、ケトニトリル化

合物を亜鉛と酢酸で還元してδ-アミノレブリン酸の酸付加塩を合成する方法を報告している(Tetrahedron Lett., Vol. 25, No. 28, 2977(1984)).

00051

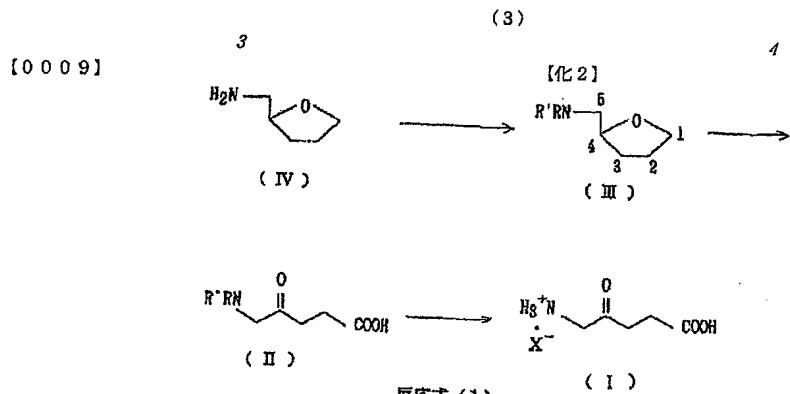
【発明が解決しようとする課題】しかしながら、従来の
δ-アミノレブリン酸の酸付加塩の製造方法は、いずれも
δ-アミノレブリン酸を工業的に効率よく生産するこ
とができるない。また、従来の製造方法では、原料が高価
であったり、製造工程が煩雑であったりまた有害廃棄物
が生じる等の理由から製造コストが高くなる問題があ
る。

【0006】本発明は、かかる点に鑑みてなされたものであり、入手し易くかつ安価な原料から収率良く δ -アミノレブリン酸の酸付加塩を工業的に生産できる δ -アミノレブリン酸の酸付加塩の製造方法を提供するものである。

• 0071

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、上記の目的を達成するために銳意研究を重ねた結果、入手し易くしかも安価なテトラヒドロフルフリルアミンを出発原料として簡単な工程により δ -アミノレブリン酸の酸付加塩を得られることを見いだした。

[0008] すなわち、本発明は、化2に示す反応式(1)で示されるように、一般式(IV)で示されるテトラヒドロフルシリアルアミン(IV)のアミノ基に該アミノ基を保護する保護基を導入して一般式(III)で示される化合物(III)を得る工程と、得られた化合物(III)の1位及び4位の炭素を酸化することにより一般式(II)で示される化合物(II)を得る工程と、得られた化合物(II)の保護基を酸で脱保護する工程とを具備することを特徴とする一般式(I)で示される5-アミノレブリン酸の酸付加塩の製造方法である。



【0010】(式中、R, R'は、一般的なアミノ基の保護基または水素原子であり、少なくとも一方は一般的なアミノ基の保護基である。また、R, R'の両方が前記保護基である場合に、R, R'は互いに結合して環状になっていてもよい。また、式中Xは、一価の有機酸根または無機酸根である。)以下、本発明のδ-アミノレブリン酸の酸付加塩の製造方法を更に詳細に説明する。

【0011】本発明では、安価で入手し易いテトラヒドロフルフリルアミン(IV)を出発物質として用いる。

【0012】また、工程(a)のアミノ基の保護基としては、一般的にアミノ基の保護基として用いることができるものであれば特に限定されず、例えば、アシル基、シリル基等を用いることができる。アミノ基の保護基R, R'は、その両方が上述のような保護基であっても、一方が該保護基であって他方が水素原子であっても良い。また、フタルイミド等のように、R, R'が互いに結合して環状になっている保護基であってもよい。

【0013】工程(b)における1位及び4位の炭素の酸化は、ルテニウムオキシドによる酸化反応若しくはクロム系酸化剤による酸化反応により行うことができる。

【0014】ルテニウムオキシドによる酸化反応は、例えば、適当な溶媒中で、共酸化剤の過ヨウ素酸ナトリウム、過ヨウ素酸カリウム、次亜塩素酸ナトリウム、臭素酸ナトリウム等と共に四酸化ルテニウム、二酸化ルテニウムまたは三塩化ルテニウム触媒を用いて一晩攪拌して行われる。この適当な溶媒としては、例えば、四塩化炭素、アセトニトリル及び水等の混合溶媒であるが、特に限定されるものではない。

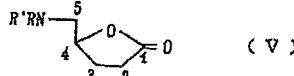
【0015】一方、クロム系酸化剤による酸化反応は、適当な溶媒中、例えば、アセトン等の有機溶媒中で、三酸化クロム、クロム酸t-ブチル等を用いて行われる。

【0016】このような酸化反応は、化3に示される一般式(V)のような反応中間体(V)を経て進行する。反応中間体(V)は、実際反応途中に単離することも可能である。また、反応中間体(V)を用いて工程(b)

と同様の酸化反応を行うことにより化合物(II)を得ることができる。

【0017】

【化3】



【0018】工程(c)のアミノ基の保護基の脱保護反応は、酸を用いて適当な溶媒中で行われる。この脱保護反応に使用される酸は、δ-アミノレブリン酸のアミノ基と酸付加塩を形成する有機酸または無機酸である。このような有機酸としては、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、パラトルエンスルホン酸等が挙げられる。また、無機酸としては、塩酸、硫酸、硝酸等を例示することができる。

【0019】また、適当な溶媒は、例えば、水やジオキサン等であるが、特に限定されるものではない。

【0020】このようにして得られたδ-アミノレブリン酸の酸付加塩(I)を、例えば、特開平2-76841号公報に開示されているように、δ-アミノレブリン酸の酸付加塩(I)を水酸化ナトリウム等のアルカリで中和することによりδ-アミノレブリン酸が得られる。

【0021】

【実施例】以下、本発明の実施例について詳細に説明する。

40 【0022】実施例1

(A) N-テトラヒドロフルフリルフタルイミドの製造
無水フタル酸19.8g (134 mmol)をクロロホルム500 mlに溶解する。この溶液にテトラヒドロフルフリルアミン10g (99mmol)を攪拌しながら加えた。次に、混合溶液を一晩加热還流しながら生じる水を留去した。放冷後、反応溶液を飽和重曹水 300ml中にあけて有機溶媒層を分離した。水層をクロロホルムで2度抽出した後、抽出液を先に分離した有機溶媒層と合わせた。

【0023】次に、有機溶媒層を重曹水及び水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を

留去した後に、得られた粗生成物をヘキサン：塩化メチレン混合溶媒により再結晶してN-テトラヒドロフルフリルタルイミドを得た。

【0024】

N-テトラヒドロフルフリルタルイミド

収量：21.8g（收率95.2%）

融点：86.5～87.5℃

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.9-7.8(m, aromatic-H), 7.75-7.65(m, aromatic-H), 4.3-4.2(1H, m), 4.0-3.6(4H, m), 2.1-1.8(3H, m), 1.75-1.6 (1H, m)。

【0025】

(B) 5-フタルイミドベンタン-4-オリド及び5-フタルイミドレブリン酸の製造

工程(A)で得たN-テトラヒドロフルフリルタルイミド5.0g(22mmol)の四塩化炭素25ml・アセトニトリル25ml・水30mlの二相系混合溶液に、粉末状過ヨウ素酸ナトリウム19g(87mmol)、塩化ルテニウム水和物0.10g(2.2mol%)を加え、周囲温度で一晩激しく攪拌した。反応終了後、不溶物を濾別した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をクロロホルム・1N塩酸水溶液に溶解してクロロホルムで抽出した。この有機溶媒層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物を、溶出液としてクロロホルム：メタノール=95:5v/vを用いてシリカゲル上でカラムクロマトグラフを行い、5-フタルイミドベンタン-4-オリドを得た。さらに、クロロホルム：メタノール：ギ酸=95:4:1v/vを用いてカラムクロマトグラフを行い、5-フタルイミドレブリン酸を得た。

【0026】

5-フタルイミドベンタン-4-オリド

収量：1.5g（收率28%）

融点：170～171℃

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.91-7.83(2H, m, aromatic-H), 7.78-7.72 (2H, m, aromatic-H), 4.87(1H, dq, J=5.3&7.1Hz, H-4), 4.02(1H, dd, J=14.2, 7.7Hz, H-5), 3.84(1H, dd, J=14.2, 5.2Hz, H-5), 2.71-2.49(2H, m, H-2), 2.46-2.34(1H, m, H-3), 2.13-2.03(1H, m, H-3)。

【0027】

5-フタルイミドレブリン酸

収量：2.1g（收率37%）

融点：160～162℃

¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆) : δ 7.88-7.83 (m, aromatic-H), 7.78-7.73(m, aromatic-H), 4.57(s, H-5), 2.85(t, J=6.6Hz, H-3), 2.64(t, J=6.6Hz, H-2)。

【0028】

(C) 5-フタルイミドレブリン酸

工程(B)で得た5-フタルイミドベンタン-4-オリド0.30g(1.2mmol)の四塩化炭素2.0ml・アセトニトリル10ml・水3.0mlの二相系混合溶液に、粉末状過ヨウ素酸ナトリウム2.5g(12mmol)、塩化ルテニウム水和物50

90mg(30mol%)を加え、50℃で24時間厳しく攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去した。

【0029】次に、得られた残留物をクロロホルム・1N塩酸水溶液に溶解し、クロロホルムで抽出した。有機溶媒層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ(クロロホルム：メタノール：ギ酸=95:4:1v/v)で精製し、5-フタルイミドレブリン酸を得た。

【0030】

10 5-フタルイミドレブリン酸

収量：32mg（收率10%）

融点：160～162℃

¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆) : δ 7.88-7.83 (m, aromatic-H), 7.78-7.73(m, aromatic-H), 4.57(s, H-5), 2.85(t, J=6.6Hz, H-3), 2.64(t, J=6.6Hz, H-2)。

【0031】

(D) 5-アミノレブリン酸塩酸塩の製造

工程(B)、(C)で得た5-フタルイミドレブリン酸2.1g(8.0mmol)を6N塩酸水溶液100mlに懸濁し、8時間加熱還流した。反応終了後、反応溶液を周囲温度まで冷却した。次に、晶出した結晶を濾別した後減圧下溶媒を留去した。さらに得られた残留物を、エタノール-水より再結晶化して5-アミノレブリン酸塩酸塩を得た。

【0032】

5-アミノレブリン酸塩酸塩

収量：0.861g（收率63.8%）

融点：142～145℃

20 (文献値149～151℃)

¹H-NMR (D₂O) : δ 4.07(s, H-5), 2.84(t, J=6.3Hz, H-3), 2.66(t, J=6.2Hz, H-2)。

【0033】実施例2

実施例1の工程(A)で得たN-テトラヒドロフルフリルタルイミド0.30g(1.3mmol)の四塩化炭素2ml・アセトニトリル10ml・水3mlの二相系混合溶液に、粉末状過ヨウ素酸ナトリウム1.7g(7.8mmol)、塩化ルテニウム水和物8.0mg(2.2mol%)を加え、80℃で一晩厳しく攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をクロロホルム・1N塩酸水溶液に溶解し、クロロホルムで抽出、有機溶媒層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ(クロロホルム：メタノール：ギ酸=95:4:1v/v)で精製し、実施例1のように5-フタルイミドプロパン-4-オリドを生成するこなく5-フタルイミドレブリン酸を得た。

【0034】

5-フタルイミドレブリン酸

収量：0.20g（收率59%）

融点：160～162℃

7

¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆) : δ 7.88-7.83 (m, aromatic-H), 7.78-7.73 (m, aromatic-H), 4.57 (s, H-5), 2.85 (t, J=6.6Hz, H-3), 2.64 (t, J=6.6Hz, H-2)。

【0035】得られた5-フタルイミドレブリン酸を、実施例1の工程(D)と同様に脱保護して5-アミノレブリン酸塩を得た。

【0036】実施例3

(A) N-ベンゾイルテトラヒドロフルフリルアミドの製造

テトラヒドロフルフリルアミン10ml (97mmol)、および、トリエチルアミン15ml (107mmol)のベンゼン溶液に、無水条件下、0°Cで、塩化ベンゾイル 11ml (97mmol) をゆっくりと滴下した。滴下が終了した後、この溶液を周囲温度で一晩攪拌し、反応終了後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をn-ヘキサン-酢酸エチル混合溶液から再結晶して、N-ベンゾイルテトラヒドロフルフリルアミドを得た。

【0037】

N-ベンゾイルテトラヒドロフルフリルアミド

収量: 16g (收率77%)

融点: 93~94°C

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.80-7.86 (2H, m, aromatic-H), 7.52-7.38 (2H, m, aromatic-H), 6.61 (1H, br, NH), 4.07 (1H, dq, J=7.1, 3.3Hz, H-4), 3.93-3.72 (3H, m, H-1, H-5), 3.35 (1H, ddd, J=13.4, 7.7, 5.3Hz, H-5), 2.9-1.86 (3H, m, H-2, H-3), 1.68-1.54 (1H, m, H-3)。

【0038】

(B) 5-ベンゾイルアミドベンタン-4-オリドおよび5-ベンゾイルアミドレブリン酸の製造

N-ベンゾイルテトラヒドロフルフリルアミド0.3 g (1.46mmol) の四塩化炭素 2ml・アセトニトリル10ml・水 3mlの二相系混合溶液に、粉末状過ヨウ素酸ナトリウム 1.9 g (8.8 mmol)、塩化ルテニウム水和物 8 mg (2.2mol%) を加え、周囲温度で一晩激しく攪拌した。反応が終了した後、不溶物を濾別し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をクロロホルム・1N塩酸水溶液に溶解し、クロロホルムで抽出した。この抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下でクロロホルムを留去した。得られた残留物を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフを行った。溶出液としてクロロホルムおよびメタノールを30:1V/Vの割合で混合した混合溶液を用いることにより、5-ベンゾイルアミドベンタン-4-オリドが溶出した。さらに、クロロホルム、メタノールおよび辛酸を18:1:1V/Vの割合で混合した混合液により、5-ベンゾイルアミドレブリン酸が溶出した。

8

【0039】

5-ベンゾイルアミドベンタン-4-オリド

収量: 0.076 g (收率24.0%)

融点: 129~130°C

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.83-7.77 (2H, m, aromatic-H), 7.54-7.37 (3H, m, aromatic-H), 7.02 (1H, br, NH), 4.73 (1H, dq, J=7.3, 3.4Hz, H-4), 3.90 (1H, ddd, J=14.5, 6.6, 3.2Hz, H-5), 3.54 (1H, ddd, J=14.5, 7.0, 5.6Hz, H-5) 2.59-2.51 (2H, m, H-2), 2.41-2.28 (1H, m, H-3), 2.09-

10 1.94 (1H, m, H-3)。

【0040】

5-ベンゾイルアミドレブリン酸

收率: 0.075 g (收率21.8%)

融点: 120~122°C

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.85 (2H, d, J=7.1Hz, aromatic-H), 7.55 (1H, t, J=7.2Hz, aromatic-H), 7.46 (2H, t, J=7.3Hz, aromatic-H), 4.26 (2H, s, H-5), 2.80 (3H, t, J=6.3Hz, H-3), 2.61 (2H, t, J=6.4Hz, H-2)。

【0041】ここで得られた5-ベンゾイルアミドベンタン-4-オリドは、実施例1の工程(C)と同様にして更に酸化することによって、5-ベンゾイルアミドレブリン酸に変換した。

【0042】

(C) 5-アミノレブリン酸塩酸塩の製造

5-ベンゾイルアミドレブリン酸 0.874g (3.72mmol) を6N塩酸水溶液10mlに懸濁し、7時間加熱還流した。反応が終了した後、周囲温度まで冷却し、析出した結晶を濾別した。次いで、この濾液中の溶媒を減圧下で留去した。得られた残留物を10重量%含水エタノールより再結晶することにより5-アミノレブリン酸塩酸塩を得た。

【0043】

5-アミノレブリン酸塩酸塩

収量: 0.390 g (收率62.5%)

¹H-NMR (D₂O) : δ 4.07 (s, H-5), 2.84 (t, J=6.3Hz, H-3), 2.66 (t, J=6.2Hz, H-2)。

【0044】

【発明の効果】本発明のδ-アミノレブリン酸の酸付加塩の製造方法によれば、入手し易くかつ安価なテトラヒドロフルフリルアミンを原料として、有害廃棄物を殆ど生じない方法でしかも製造工程も煩雑ではなく、高収率でδ-アミノレブリン酸の酸付加塩を得ることができ。この結果、δ-アミノレブリン酸の酸付加塩を、安価にかつ工業的に生産できる等効果を奏する。

フロントページの続き

(72)発明者 古閑 幸史
神奈川県横浜市緑区梅が丘6番地2 日本
たばこ産業株式会社生命科学研究所内

(72)発明者 松下 繁
神奈川県横浜市緑区梅が丘6番地2 日本
たばこ産業株式会社生命科学研究所内